

F3



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 38/15</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/27498</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 19. Oktober 1995 (19.10.95)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01188</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. März 1995 (30.03.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 12 492.9 12. April 1994 (12.04.94) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51373 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Auf dem Bruch 49, D-51381 Leverkusen (DE). HABERKORN, Axel [DE/DE]; Fuhlrottstrasse 99, D-42119 Wuppertal (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01188</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. März 1995 (30.03.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 12 492.9 12. April 1994 (12.04.94) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51373 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Auf dem Bruch 49, D-51381 Leverkusen (DE). HABERKORN, Axel [DE/DE]; Fuhlrottstrasse 99, D-42119 Wuppertal (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/01188</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 30. März 1995 (30.03.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 12 492.9 12. April 1994 (12.04.94) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-51373 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Auf dem Bruch 49, D-51381 Leverkusen (DE). HABERKORN, Axel [DE/DE]; Fuhlrottstrasse 99, D-42119 Wuppertal (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Europaring 54, D-51109 Köln (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grundermühle 2, D-51381 Leverkusen (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: USE OF CYCLIC DEPSIPEPTIDES WITH 18 RING ATOMS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CYCLISCHEN DEPSIPEPTIDEN MIT 18 RINGATOMEN</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 55%;"> <p>The invention concerns the use, to control parasitic protozoans, in particular coccidia, and fish parasites, of cyclic depsipeptides in which the 18-atom ring is made up of amino-acid and hydroxycarboxylic acid units and which have general formula (I), in which R¹, R³ and R⁵, independently of each other, are hydrogen, straight-chain or branched-chain alkyl, alkenyl, cycloalkyl, arylalkyl or heteroarylalkyl which may also be substituted and R², R⁴ and R⁶, independently of each other, are hydrogen, straight-chain or branched-chain alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl or heteroarylalkyl which may also be substituted, plus optical isomers of such compounds and racemic mixtures of such isomers.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteine und 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I), in welcher R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, stehen, R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl oder Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sein können, sowie deren optische Isomere oder Racemate zur Bekämpfung von parasitären Protozoen insbesondere Coccidien sowie Fischparasiten.</p> </div> <div style="width: 40%; text-align: center;"> </div> </div>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen

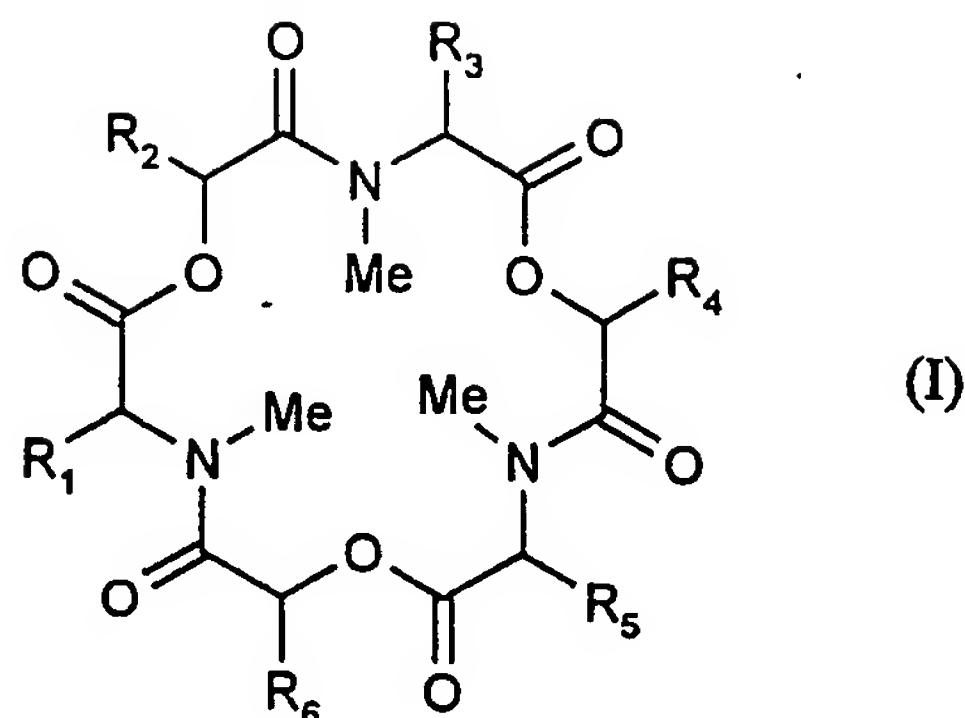
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteine und 18
5 Ringatomen als Mittel zur Bekämpfung parasitärer Protozoen insbesondere von Coccidien sowie Fischparasiten.

Bestimmte cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen (Enniatine) und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bereits bekannt (vgl. z.B.: Hiroshi Tomoda et al. J. Antibiotics 45 (1992) S. 1207-1215 [Enniatine A, A₁, B, B₁, D, E und F]; P. Quitt et al., Helv.
10 Chimica Acta 46 (1963) S. 1715-1720; P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) S. 166-173 [Enniatin A]).

Cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen (Enniatine) und ihre endoparasitizide Wirkung sind Gegenstand einer vorgängigen Patentanmeldung (vgl. PCT-Anmeldung WO 93/25 543).

15 Über eine Verwendung dieser Verbindungen als Mittel zur Bekämpfung parasitärer Protozoen und insbesondere als Mittel zur Bekämpfung von Coccidien sowie Fischparasiten ist jedoch bisher nichts bekannt geworden.

Es wurde nun gefunden, daß cyclische Depsipeptide bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteine und 18 Ringatomen der allgemeinen Formel
20 (I)



in welcher

5 R^1 , R^3 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, stehen,

R^2 , R^4 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl oder Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sein können,

10 sowie deren optische Isomere oder Racemate starke Wirksamkeit gegen parasitäre Protozoen insbesondere gegen Coccidien sowie Fischparasiten aufweisen.

Gegebenenfalls substituiertes Alkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 8, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Methyl, Ethyl, n.- und i.-Propyl, n.-, i.- und t.-Butyl, genannt.

15 Gegebenenfalls substituiertes Alkenyl in den allgemeinen Formeln bedeutet geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit vorzugsweise 2 bis 8, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Ethenyl, Propenyl-(1), Propenyl-(2) und Butenyl-(3) genannt.

20 Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet mono-, bi- und tricyclisches Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 10, insbesondere 3, 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien gegebenenfalls

substituiertes Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Bicyclo [2.2.1] heptyl, Bicyclo [2.2.2] octyl und Adamantyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Aryl in den allgemeinen Formeln bedeutet vorzugsweise gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Fluorenyl, insbesondere
5 Phenyl.

Gegebenenfalls substituiertes Aralkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet gegebenenfalls im Arylteil und/oder Alkylteil substituiertes Aralkyl mit vorzugsweise 6 oder 10, insbesondere 6 Kohlenstoffatomen im Arylteil (vorzugsweise Phenyl, Naphthyl oder Fluorenyl, insbesondere Phenyl) und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder
10 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Alkylteil geradkettig oder verzweigt sein kann. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Benzyl und Phenylethyl genannt.

Gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl allein oder als Bestandteil von Heteroarylalkyl in den allgemeinen Formeln bedeutet heteroaromatische 5- bis 7-
15 gliedrige Ringe mit vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen. Als Heteroatome stehen Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff. Beispielhaft und vorzugsweise seien gegebenenfalls substituiertes Furyl, Thiophenyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, 1,2,3- und 1,2,4-Triazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- und 1,2,5-Oxadiazolyl, Azepinyl,
20 Pyrrolyl, Isopyrrolyl, Pyridyl, Piperazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, 1,3,5-, 1,2,4- und 1,2,3-Triazinyl, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- und 1,2,6-Oxazinyl, Oxepinyl, Thiepinyl und 1,2,4-Diazepinyl genannt. Als Alkylteil im Fall von Heteroarylalkyl sei genannt Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, vorzugsweise Methylen oder Ethylen.

Die gegebenenfalls substituierten Reste der allgemeinen Formeln können einen oder
25 mehrere, vorzugsweise 1 bis 3, insbesondere 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten seien beispielhaft und vorzugsweise aufgeführt:

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n.- und i.-Propyl und n.-, i.- und t.-Butyl; Alkoxy mit vorzugsweise
30 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n.- und i.-

Propyloxy und n-, i- und t.-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n- und i.-Propylthio und n-, i- und t.-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3
5 Halogenatomen, wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom, insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl, Hydroxy; Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere Fluor, Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Hydroxy; Mercapto; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2
10 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n- und i.-Propylamino und Methyl-n.-Butylamino; Carboxyl; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Sulfo ($-\text{SO}_3\text{H}$); Alkylsulfonyl oder Alkylsulfinyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl, Methylsulfinyl,
15 Ethylsulfonyl und Ethylsulfinyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl; Alkylcarbonyloxy mit vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil; Arylalkoxycarbonyl mit vorzugsweise 1 bis 4 C-Atomen im Alkylteil, insbesondere Phenethoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl; Carbamoyl; Guanidinyll; Alkoxycarbonylamino mit 1 bis 4 C-Atomen;
20 Arylalkoxycarbonylamino, vorzugsweise mit Phenyl, Naphthyl oder Fluorenyl im Arylteil und 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere Methylen im Alkylteil; Cycloalkyl mit vorzugsweise 3 bis 6 C-Atomen, insbesondere Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl; Aryl, insbesondere Phenyl, Naphthyl; Heteroaryl, insbesondere Pyridyl, Thiazolyl, Imidazolyl; wobei die angegebenen Reste ihrerseits wieder substituiert sein können.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) in welcher

R^1 , R^3 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl,
30 Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste

substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxy-carbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl oder Hetaryl alkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Nitro oder Amino, stehen,

R^2 , R^4 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonyl, Alkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Aryl, Arylalkyl oder Hetarylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, Nitro oder Amino, stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 , R^3 und R^5 unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C_1 - C_4 -Alkanoyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C_1 - C_4 -Alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Mercapto- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C_1 - C_4 -Alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfinyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C_1 - C_4 -Alkylsulfonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere

- Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C₁-C₄-Arylalkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Guanidopropyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,
- 20 R², R⁴ und R⁶ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Mercapto-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C₁-C₄-Alkylsulfinyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C₁-C₄-Alkylsulfonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C₁-C₆alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C₁-C₄-Aryl-

alkoxycarbonyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C₁-C₄-Dialkylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl
10 das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C₁-C₄- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C₁-C₄-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

15 R¹, R³ und R⁵ unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₈-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C₁-C₄-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C₁-C₄-alkyloxy-C₁-C₆-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonylamino-C₁-C₆-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylamino-
20 propyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, C₂-C₈-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl-C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder
25 verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

R^2 , R^4 und R^6 unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyloxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C_1 - C_4 -Aryl-Carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, C_1 - C_4 -Alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C_1 - C_4 -Dialkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Phenylmethyl, das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 , R^3 und R^5 unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, insbesondere Allyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Phenylmethyl,

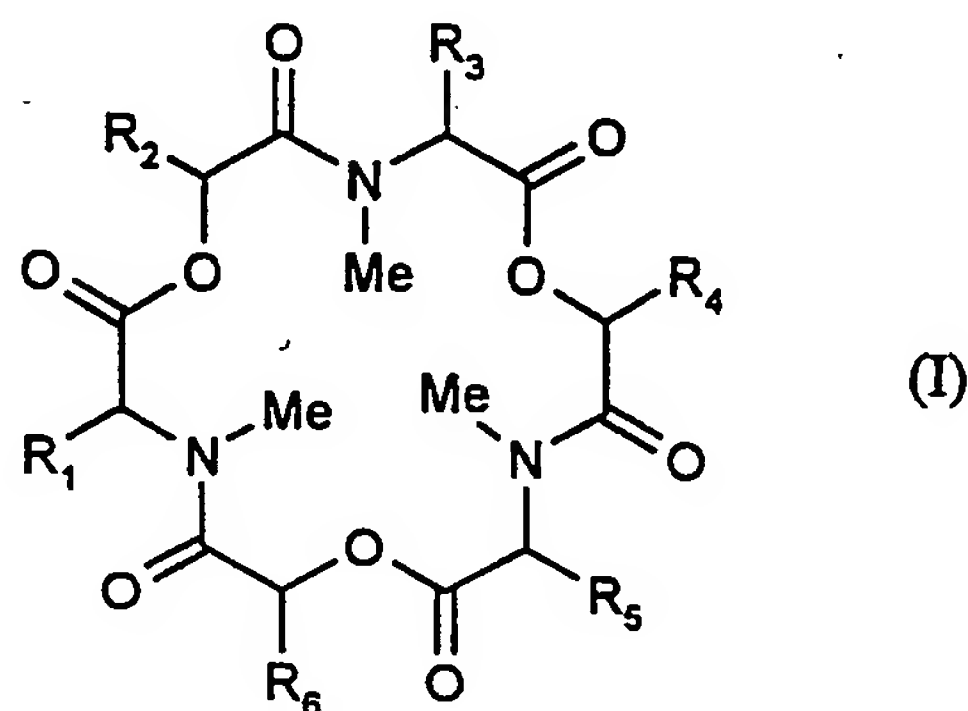
R^4 und R^6 unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C_1 - C_8 -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C_2 - C_8 -Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-

C₁-C₄-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

sowie deren Isotope und Racemate.

- 5 Alle Verbindungen der allgemeinen Formel (I), können in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische Gemische vorliegen. Vorzugsweise werden jedoch die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfindungsgemäß verwendet.

- 10 Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (I) genannt, in welcher die Reste R¹ bis R⁶ die folgende Bedeutung haben:



[illegible]

[illegible]

Me = Methyl

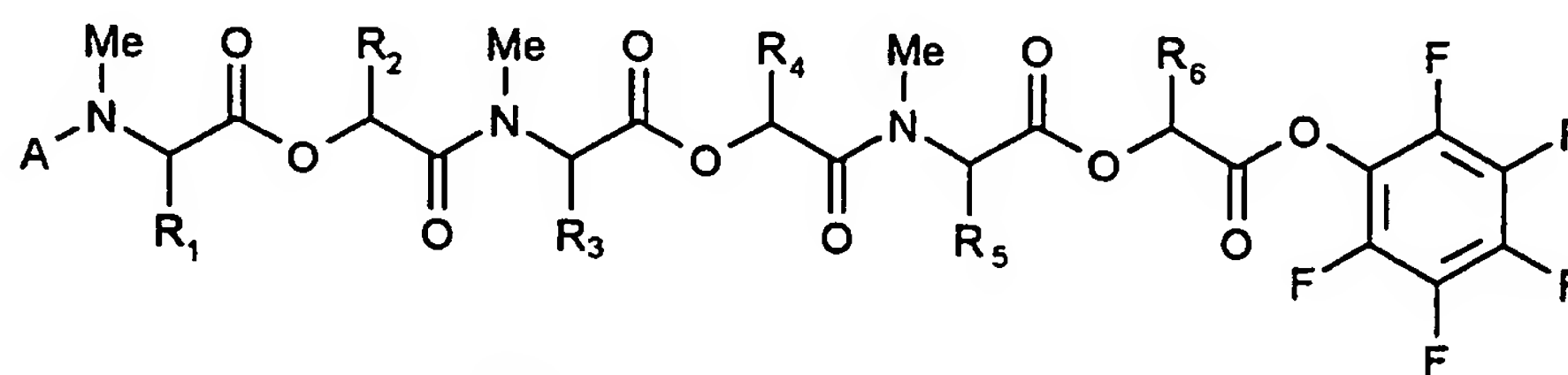
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind teilweise bekannt (durch Isolierung, vgl. z.B.: R. Zocher et al., J. Antibiotics 45 (1992) S. 1273-1277 [Enniatine A, B und C];.

- 5 Hiroshi Tomoda et al. J. Antibiotics 45 (1992) S. 1207-1215 [Enniatine A, A₁, B, B₁, D, E und F]; JP-Patent 02 229 177 A2; ref. C.A. 114 (23): 227 487k; durch Synthese, vgl. z.B.: P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 1715-1720; P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) S. 166-173 [Enniatin A]; Pl. A. Plattner et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 927-935 [Enniatin B]; Yu. A. Ovchinnikov et al. Tetrahedron Lett. 2 (1971) S. 159-162; R. W. Roeske et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 57 (1974) S. 554-561 [Beauvericin]; Yu. A. Ovchinnikov et al. Zh. Obshch. Khim. 42 (10) (1972) S. 2320-2334; ref. C.A. 78, 58 77 k; DE 43 17 458) oder können nach den dort angegebenen Verfahren erhalten werden.

- 15 Die Verbindungen der Formel (I) können nach dem von U. Schmidt et al. für makrocyclische Peptidalkaloide angewendeten Verfahren (vgl. z.B.: U. Schmidt et al. in Synthesis (1991) S. 294-300 [Didemnin A, B und C]; Angew. Chem. 96 (1984) S. 723-724 [Dolastatin 3]; Angew. Chem. 102 (1990) S. 562-563 [Fenestin A]; Angew. Chem. 97 (1985) S. 606-607 [Ulicyclamid]; J. Org. Chem. 47 (1982) S. 3261-3264) dargestellt werden.

- 20 Die Verbindungen der Formel (I) werden, wie in der PCT-Anmeldung WO 93/25 543 beschrieben, hergestellt, indem man

- a) caboxy-aktivierte offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIa)



25

(IIa)

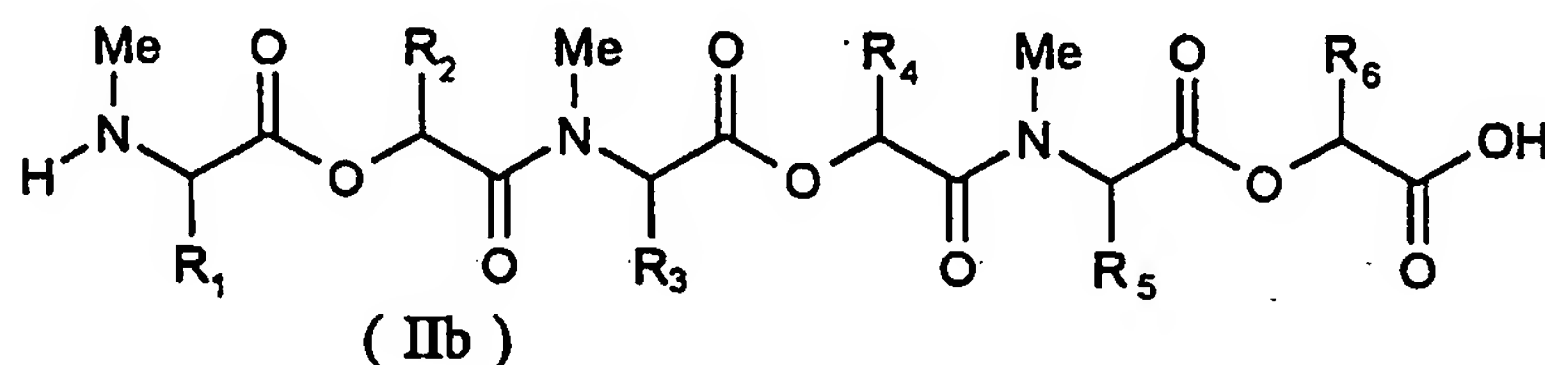
in welcher

A für eine gegenüber der Aktivesterschutzgruppe selektiv entfernbare Aminoschutzgruppe, wie Benzyl oder Benzyloxycarbonyl, steht und

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

5 in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels unter Hochverdünnungsbedingungen cyclisiert, oder

b) offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIb)



10 in welcher

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 in Gegenwart geeigneter Kupplungsreagenzien, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels unter Hochverdünnungsbedingungen cyclisiert. Die Verfahrensbedingungen, die Ausgangsverbindungen und ihre Herstellung wird in der angegebenen PCT-Anmeldung WO 93/25 543 beschrieben.

20 Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von parasitischen Protozoen, die in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Stämme wirksam. Durch die Bekämpfung der parasitischen Protozoen sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch

den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist.

Zu den parasitischen Protozoen zählen:

- 5 Mastigophora (Flagellata) wie z.B. Trypanosomatidae z.B. Trypanosoma b. brucei, T.b. gambiense, T.b. rhodesiense, T. congolense, T. cruzi, T. evansi, T. equinum, T. lewisi, T. percae, T. simiae, T. vivax, Leishmania brasiliensis, L. donovani, L. tropica, wie z.B. Trichomonadidae, z.B. Trichomonas vaginalis, Tritrichomonas foetus, wie z.B. Diplomonadina, z.B. Giardia lamblia, G. canis.
- 10 Sarcomastigophora (Rhizopoda) wie Entamoebidae z.B. Entamoeba histolytica, Hartmanellidae z.B. Acanthamoeba sp., Hartmanella sp.
- 15 Apicomplexa (Sporozoa) wie Eimeridae z.B. Eimeria acervulina, E. adenoides, E. alabamensis, E. anatis, E. anseris, E. arloingi, E. ashata, E. auburnensis, E. bovis, E. brunetti, E. canis, E. chinchillae, E. clupearum, E. columbae, E. contorta, E. crandallii, E. deblickei, E. dispersa, E. ellipsoides, E. falciformis, E. faurei, E. flavescens, E. gallopavonis, E. hagani, E. intestinalis, E. irresidua, E. labbeana, E. leucarti, E. magna, E. maxima, E. media, E. meleagridis, E. meleagrimitis, E. mitis, E. necatrix, E. ninakohlyakimovae, E. ovis, E. parva, E. pavonis, E. perforans, E. phasani, E. piriformis, E. praecox, E. residua, E. scabra, E. spec., E. stiedai, E. suis, E. tenella, E. truncata, E. truttae, E. zuernii, Globidium spec., Isospora belli, I. canis, 20 I. felis, I. ohioensis, I. rivolta, I. spec., I. suis, Cystispora spec., Cryptosporidium spec. wie Toxoplasmodidae z.B. Toxoplasma gondii, wie Sarcocystidae z.B. Sarcocystis bovis, S. bovis, S. ovicanis, S. ovifelis, S. spec., S. suis, wie Leucosporidae z.B. Leucosporidium simondi, wie Plasmodiidae z.B. Plasmodium berghei, P. falciparum, P. malariae, P. ovale, P. vivax, P. spec., wie Piroplasma z.B. Babesia argentina, B. bovis, B. canis, B. spec., Theileria parva, Theileria spec., wie 25 Adeleina z.B. Hepatozoon canis, H. spec.

Ferner Myxospora und Microspora z.B. Glugea spec. Nosema spec.

Ferner *Pneumocystis carinii*, sowie Ciliophora (Ciliata) wie z.B. *Balantidium coli*, *Ichthyophthirius spec.*, *Trichodina spec.*, *Epistylis spec.*

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch wirksam gegen Protozoen, die als Parasiten bei Insekten auftreten. Als solche seien genannt Parasiten des Stammes
5 *Microsporida*, insbesondere der Gattung *Nosema*. Besonders genannt sei *Nosema apis* bei der Honigbiene.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse,
10 Puten, Enten, Tauben, Vogelarten für Heim- und Zoonhaltung. Ferner gehören dazu Nutz- und Zierfische.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

15 Zu den Fischen gehören Nutz-, Zucht-, Aquarien- und Zierfische aller Altersstufen, die in Süß- und Salzwasser leben. Zu den Nutz- und Zuchtfischen zählen z.B. Karpfen, Aal, Forelle, Weißfisch, Lachs, Brachse, Rotaugen, Rotfeder, Döbel, Seesunge, Scholle, Heilbutt, Japanese yellowtail (*Seriola quinqueradiata*), Japanaal (*Anguilla japonica*), Red seabream (*Pagrus major*), Seabass (*Dicentrarchus labrax*), Grey mullet (*Mugilus cephalus*), Pompano, Gilthead seabream (*Sparus auratus*), Tilapia
20 spp., Chichliden-Arten wie z.B. *Plagioscion*, Channel catfish. Besonders geeignet sind die erfindungsgemäßen Mittel zur Behandlung von Fischbrut, z.B. Karpfen von 2 bis 4 cm Körperlänge. Sehr gut geeignet sind die Mittel auch in der Aalmast.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

25 Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Zäpfchen, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, Drenchen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen), Badens, Waschens, Aufgießens (pour-on and spot-on) und des Einpuderns. Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramuskulär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspension zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur Injektion; Halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist;

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Kohlenwasserstoffe, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methylpyrrolidon, sowie Gemische derselben.

Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.

Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind
5 Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäure-ester, n-Butanol.

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und
10 Konzentrate werden, wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben, hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, einge-
rieben, aufgespritzt, aufgesprüht oder durch Tauchen (Dippen), Baden oder Waschen
aufgebracht. Diese Lösungen werden, wie oben bei den Injektionslösungen
15 beschrieben, hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulose-
derivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Metacrylate.

20 Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

25 Aufgießformulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff entweder die Haut durchdringt und systemisch wirkt oder sich auf der Körperoberfläche verteilt.

Aufgießformulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

- 5 Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenyl-ethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmono-butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder
10 aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

- 15 Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Stoffe aus der Klasse der Benzophenone oder Novantisolsäure.

- 20 Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder von Typ Öl in Wasser.

- 25 Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

5 Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C_{8-12} oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter, eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C_8/C_{10} -Fettsäuren.

10 Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge $C_{16}-C_{18}$, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge $C_{12}-C_{18}$, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milchsäureethylester, wachsartige Fettsäureester wie Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a. Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol.

15 Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt:

20 nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl- β -iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethanolaminsalz;

25 kationaktive Tenside wie Cetyltrimethylammoniumchlorid.

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt:

5 Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Cellulose- und Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummiarabicum, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel suspendiert.

10 Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside genannt.

Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

15 Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

20 Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

25 Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

- 5 Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier-und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen vorliegen.

- 10 Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm bis 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 bis 90 Gewichtsprozent, bevorzugt von 1 bis 50 Gewichtsprozent.

- 15 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,5 bis etwa 50 mg, bevorzugt 1 bis 20 mg, Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Die Wirkstoffe können auch zusammen mit dem Futter oder Trinkwasser der Tiere verabreicht werden.

- 20 Futter- und Nahrungsmittel enthalten 0,01 bis 250 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm des Wirkstoffs in Kombination mit einem geeigneten eßbaren Material.

Ein solches Futter-und Nahrungsmittel kann sowohl für Heilzwecke als auch für prophylaktische Zwecke versendet werden.

- 25 Die Herstellung eines solchen Futter- oder Nahrungsmittels erfolgt durch Mischen eines Konzentrats oder einer Vormischung, die 0,5 bis 30 %, vorzugsweise 1 bis 20 Gew.-% eines Wirkstoffs in Mischung mit einem eßbaren organischen oder

anorganischen Träger enthält mit üblichen Futtermitteln. Eßbare Träger sind z.B. Maismehl oder Mais-und Sojabohnenmehl oder Mineralsalze, die vorzugsweise eine geringe Menge eines eßbaren Staubverhütungöls, z.B. Maisöl oder Sojaöl, enthalten. Die hierbei erhaltene Vormischung kann dann dem vollständigen Futtermittel vor
5 seiner Verfütterung an die Tiere zugesetzt werden.

Beispielhaft sei der Einsatz bei der Coccidiose genannt:

Für die Heilung und Prophylaxe etwa der Coccidiose bei Geflügel, insbesondere bei Hühnern, Enten, Gänsen und Truthähnen, werden 0,1 bis 100 ppm, vorzugsweise 0,5 bis 100 ppm eines Wirkstoffs mit einem geeigneten eßbaren Material, z.B. einem
10 nahrhaften Futtermittel, gemischt. Falls gewünscht, können diese Mengen erhöht werden, besonders wenn der Wirkstoff vom Empfänger gut vertragen wird. Entsprechend kann die Verabreichung über das Trinkwasser erfolgen.

Für die Behandlung von Einzeltieren, z.B. im Falle der Behandlung der Coccidiose bei Säugetieren oder der Toxoplasmose, werden vorzugsweise Wirkstoffmengen von
15 0,5 bis 100 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, um die gewünschten Ergebnisse zu erzielen. Trotzdem kann es zeitweilig notwendig sein, von den genannten Mengen abzuweichen, insbesondere in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Versuchstieres oder der Art der Verabreichungsmethode, aber auch wegen der Tiergattung und seiner individuellen Reaktion auf den Wirkstoff oder der Art der
20 Formulierung und der Zeit oder dem Abstand, zu dem er verabreicht wird. So kann es in gewissen Fällen genügen, mit weniger als der vorstehend genannten Mindestmenge auszukommen; während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Bei der Verabreichung größerer Mengen kann es zweckmäßig sein, diese im Verlauf des Tages in mehrere Einzeldarreichungen zu
25 unterteilen.

Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen wirksam gegenüber verschiedenen zu den Helminthen (Würmern) zählenden Fischparasiten.

Zu den Parasiten bei Fischen gehören aus dem Unterreich der Protozoen Spezies des Stammes der Ciliata, z.B. *Ichthyophthirius multifiliis*, *Chilodonella cyprini*,

5 Trichodina spp., Glossatella spp., Epistylis spp. des Stammes der Myxosporidia, z.B. Myxosoma cerebralis, Myxidium spp., Myxobolus spp., Heneguya spp., Hoferellus spp., der Klasse der Mikrosporidia z.B. Glugea spp., Thelohania spp., Pleistophora spp., aus dem Stamm der Plathelminthen: Trematoden; Monogenea z.B. Dactylogyrus
10 spp., Gyrodactylus spp., Pseudodactylogyrus spp., Diplozoon spp., Cestoden, z.B. aus den Gruppen der Caryophyllidea (z.B. Caryophyllaeus laticeps), Pseudophyllidea (z.B. Diphyllbothrium spp.), Tetraphyllidea (z.B. Phyllobothrium spp.) und Protocephalida (z.B. Arten der Gattung Proteocephalus) und aus dem Stamm der Arthropoda verschiedene parasitische Crustaceen, insbesondere aus den Unterklassen
15 der Branchiura (Fischläuse) und Copepoda (Ruderfußkrebse) sowie den Ordnungen der Isopoda (Asseln) und Amphipoda (Flohkrebse).

Die Behandlung der Fische erfolgt entweder oral, z.B. über das Futter oder durch Kurzzeitbehandlung, "medizinisches Bad", in das die Fische eingesetzt und in dem sie eine Zeitlang (Minuten bis mehrere Stunden) z.B. beim Umsetzen von einem
20 Zuchtbecken zum anderen gehalten werden.

Es kann aber auch eine vorübergehende oder dauernde Behandlung des Lebensraums der Fische (z.B. ganzer Teichanlagen, Aquarien, Tanks oder Becken), in denen die Fische gehalten werden, erfolgen.

20 Der Wirkstoff wird in Zubereitungen verabreicht, die den Anwendungen angepaßt sind.

Die Konzentration des Wirkstoffs liegt in den Zubereitungen bei 1 ppm bis 10 Gew.-%.

25 Bevorzugte Zubereitungen zur Kurzzeitbehandlung in der Anwendung als "medizinisches Bad" z.B. bei der Behandlung beim Umsetzen der Fische oder zur Behandlung des Lebensraums (Teichbehandlung) der Fische sind Lösungen des Wirkstoffs in einem oder mehreren polaren Lösungsmitteln, die bei Verdünnen mit Wasser alkalisch reagieren.

5 Zur Herstellung dieser Lösungen wird der Wirkstoff in einem polaren, wasserlöslichen Lösungsmittel gelöst, welches entweder alkalisch reagiert oder dem eine alkalische wasserlösliche-Substanz zugefügt wird. Letztere wird vorteilhaft ebenfalls im Lösungsmittel gelöst, kann aber auch in dem Lösungsmittel suspendiert sein und sich erst im Wasser lösen. Dabei soll das Wasser nach Zusatz der Wirkstofflösung einen pH-Wert von 7 bis 10, vorzugsweise aber einen pH-Wert von 8 bis 10 haben.

Die Konzentration des Wirkstoffes kann im Bereich von 0,5 bis 50 % liegen, vorzugsweise aber in einem Bereich von 1 bis 25 %.

10 Als Lösungsmittel kommen alle wasserlöslichen Lösungsmittel in Betracht, in denen der Wirkstoff in genügender Konzentration löslich ist und die physiologisch unbedenklich sind.

15 Dies sind Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, Poly(oxoethylen)-poly(oxypropylen)-Polymere, basische Alkohole wie Mono-, Di- und Triethanolamin, Ketone wie Aceton oder Methylethylketon, Ester wie Milchsäureethylester, ferner N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid, Dimethylformamid, ferner Dispergier- und Emulgiermittel wie polyoxyethyliertes Rizinusöl, Polyethylenglykol-Sorbitan-Monooleat, Polyethylenglykolstearat, oder Polyethylenglykolether, Polyethylenglykol-Alkylamine.

20 Als Basen zur Einstellung des alkalischen pH-Wertes seien genannt organische Basen wie basische Aminosäuren wie L-bzw. D, L-Arginin, L-bzw. D, L-Lysin, Methylglucoseamin, 2-Amino-2-hydroxymethylpropandiol-(1,3) ferner wie N,N,N',N'-tetrakis-(2-hydroxypropyl)-ethylendiamin oder Polyether-Tetrol auf der Basis Ethylendiamin (M.G. 480-420), anorganische Basen, wie Ammoniak oder Natriumcarbonat - gegebenenfalls unter Zugabe von Wasser.

25 Die Zubereitungen können auch 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 10 Gew.-% anderer Formulierhilfsstoffe wie Antioxydantien, Tenside, Suspensionsstabilisatoren und Verdickungsmittel wie z.B. Methylcellulose, Alginate, Polysaccharide, Galaktomannane und kolloidale Kieselsäure enthalten. Der Zusatz von Farbe, Aroma und Aufbaustoffen zur Tierernährung ist ebenfalls möglich. Auch Säuren, die mit der

vorgelegten Base zusammen ein Puffersystem bilden oder den pH der Lösung reduzieren, sind hier zu nennen.

- Die Konzentration des Wirkstoffs bei der Anwendung hängt ab von Art und Dauer der Behandlung, sowie Alter und Zustand der behandelten Fische. Sie beträgt z.B.
- 5 bei Kurzzeitbehandlung 2 bis 50 mg Wirkstoff pro Liter Wasser, bevorzugt 5 bis 10 mg pro Liter, bei einer Behandlungsdauer von 3 bis 4 Stunden. Bei der Behandlung von jungen Karpfen wird z.B. mit einer Konzentration von 5 bis 10 mg/l und einer Behandlungsdauer von ca. 1 bis 4 Stunden gearbeitet.

Aale werden mit Konzentrationen von ca. 5 mg/l ca. 4 Stunden behandelt.

- 10 Bei längerer Behandlungsdauer oder bei Dauerbehandlung kann die Konzentration entsprechend niedriger gewählt werden.

Bei Teichbehandlungen können 0,1 bis 5 mg Wirkstoff pro Liter Wasser verwendet werden.

Zubereitungen zur Anwendung als Futterzusatz sind z.B. wie folgt zusammengesetzt:

15 **Beispiel A**

Coccidiose bei Hühnern

9 bis 11 Tage alte Küken wurden mit 80 000 sporulierten Oozysten von stark virulenten Stämmen von *Eimeria acervulina*, *E. maxima* und *E. tenella*, den Krankheitserregern der intestinalen Coccidiose infiziert.

- 20 Von 3 Tage vor der Infektion bis 8 Tage nach der Infektion (Ende des Versuchs) wurde Wirkstoff in der angegebenen Konzentration im Futter der Tiere eingemischt verabreicht.

- Die Zahl der Oozysten im Kot wurde mit Hilfe der McMaster-Kammer bestimmt [siehe Engelbrecht und Mitarbeiter "Parasitologische Arbeitsmethoden in Medizin
- 25 und Veterinärmedizin", S. 172, Akademie-Verlag, Berlin (1965)].

Als wirksam werden diejenigen Dosen angesehen, die die Ausscheidung von Oozysten und/oder klinische Symptome der Coccidiose einschließlich der Mortalität vollständig oder in hohem Maße verhüteten. In der folgenden Tabelle werden die wirksamen Dosen angegeben:

5 **Tabelle 1**

Coccidiose bei Hühnern

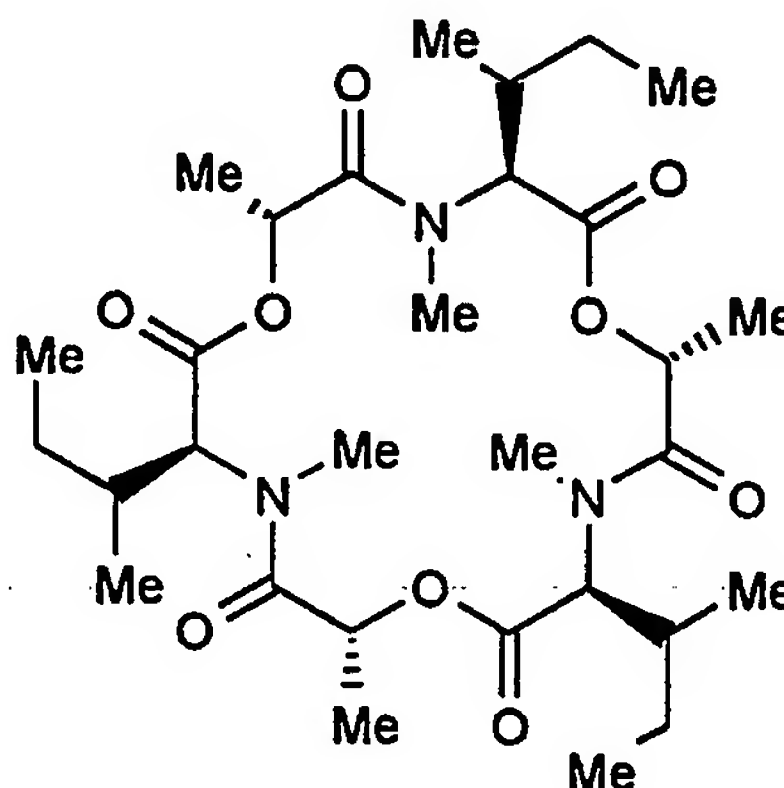
Beispiel-Nr.	Dosis in [ppm]	Sterberate tot/eingesetzt	Oocystenausscheidung in [%] im Vergleich zur unbehandelten infizierten Kontrolle			Gewichtszunahme in [%] im Vergleich zur nicht infizierten unbehandelten Kontrolle	Blutauscheidung mit dem Kot Tag 5 post inf.	
			E.ac.	E.ma.	E.ten.			
10	unbehandelte infizierte Kontrolle	0	0/6	100	100	100	71	6.0
	5	100	0/3	16	39	26	98	2.0
		50	0/3	100	100	100	90	4.0
15	6	100	0/3	17	33	46	96	6.0
		50	0/3	12	22	69	89	6.0
		250	0/3	0	0	0	> 100	0.0
20		100	0/3	0	0	0	> 100	0.0
	7	50	0/6	12	0	9	> 100	1.5
		25	0/3	67	0	45	89	6.0
		10	0/3	61	25	58	94	6.0
	12	50	0/3	100	100	44	100	0.0

E.ac. = Eimeria acervulina; E.ma. = Eimeria maxima; E.ten. = Eimeria tenella

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1:

Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-)



Verfahren A:

In eine schnell gerührte Suspension von 1,5 g 10%iger Palladium/Kohle in 550 ml absolutem Dioxan, das 12 ml Ethanol und 160 mg (1.08 mMol) 4-Pyrrolidino-pyridin enthält, werden bei 95 °C Innentemperatur 0.99 g (1.08 mMol) Z-(-L-Melle-D-Lac-)₃-O-Pfp in 50 ml absolutem Dioxan im Verlauf von 6 Stunden gleichmäßig eingespritzt. Dabei leitet man Wasserstoff durch die Reaktionslösung. Anschließend werden weitere 4 Stunden bei 95°C und 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man filtriert und engt den gesamten Reaktionsansatz im Vakuum ein. Der farblose ölige Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und zweimal mit 5 %iger Zitronensäure, zweimal mit NaHCO₃-Lösung sowie zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt kann über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol:Essigsäureethylester (4:1) chromatographisch vorgereinigt werden (Reinheit 84 %). Danach erfolgt die präparative

HPLC-Reinigung. Man erhält 710 mg (36,8 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-).

Verfahren B:

5 Zu einer Lösung von 500 mg (0,81 mMol) H-(L-Melle-D-Lac)₃-OH in 500 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 262 mg (2,03 mMol) N,N-Diisopropylethylamin ("Hünig's Base") sowie 240 mg (0,97 mMol) Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) zugegeben und 24 Stunden gerührt. Anschließend wird
10 erneut auf 0°C abgekühlt und mit 262 mg (2,03 mMol) N,N-Diisopropylethylamin ("Hünig's Base") sowie 240 mg (0,97 mMol) Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) versetzt. Nach weiteren 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung zweimal mit Wasser geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol: Essigsäureethylester (4:1) chromatographiert. Man erhält 370 mg (76,2 % der Theorie)
15 Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-).

Fp.: 210-212°C

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,87 (t, 9H, -CH₂-CH₃; J = 7,3 Hz); 0,98; 1,44 (2d, 18H, -CH-CH₃; J = 6,5 Hz); 1,35-1,41 (br. m, 3H, -CH-CH₃); 2,02-2,04 (br. m, 6H, -CH₂-CH₃); 3,03 (s, 9H, -N-CH₃); 4,45 (m, 3H, N-CH-CO); 5,57-5,62 (m, 3H, O-CH-CO) ppm

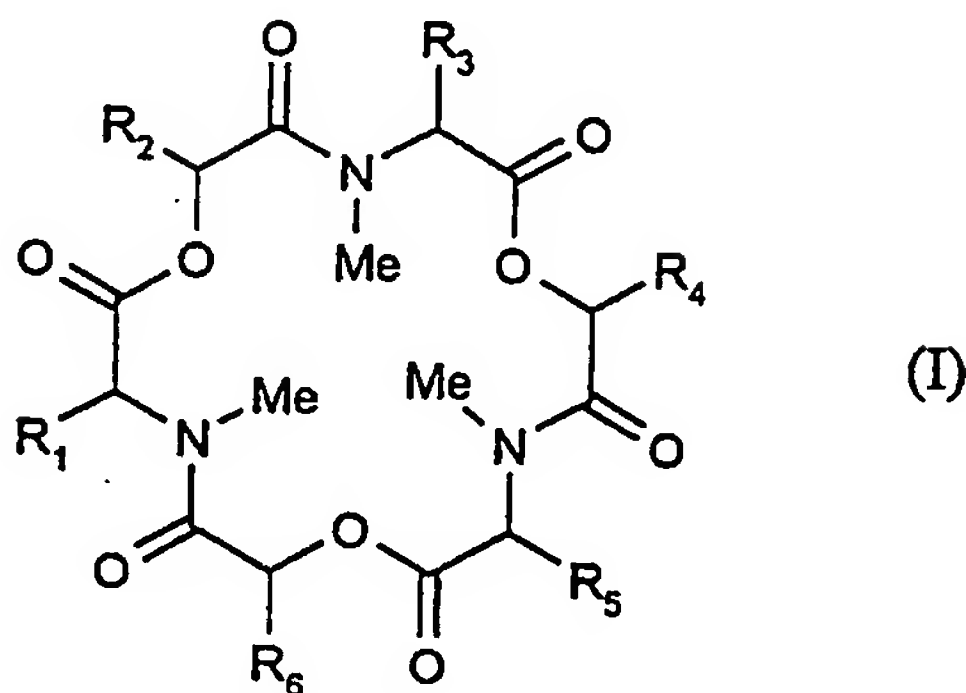
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ): 10,9; 16,0; 16,6 (-CH₃); 24,8 (-CH₂-); 33,3 (-CH-); 33,9 (-N-CH₃); 61,9 (-N-CH-); 66,4 (-O-CH-); 169,3 (-CO-N-); 169,9 (-CO-O-) ppm

25 FAB-MS m/z (%): 598 (M⁺+H, 12); 597 (37); 541 (42); 524 (14); 182 (100)

Analog können die in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) als LDLDL - Stereoisomere hergestellt werden.

Tabelle 2

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten ^{a)}
2	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	16,5; 21,9; 22,8 (<u>CH</u> ₂); 24,9 (-CH-); 32,0 (-N-CH ₂); 37,4 (<u>CH</u> ₂); 55,8 (-N-CH-); 67,0 (-O-CH-); 169,4 (<u>CO</u> -N-); 170,5 (<u>CO</u> -O-)
3	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-CH ₂ -Ph	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	16,4; 21,7; 21,8; 22,8; 22,9; 23,0 (-CH ₂); 24,6; 24,9 (-CH-); 31,0; 31,7; 32,8 (-N-CH ₂); 36,8; 37,4; 37,6 (<u>CH</u> ₂); 54,6; 55,3; 56,5 (-O-CH-); 67,0; 67,1; 70,2; (-O-CH-); 168,8; 169,7 (<u>CO</u> -N-); 170,3; 170,5; 170,6 (<u>CO</u> -O-)
4	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CH ₂ -Ph	-CHMe ₂	15,7; 15,9; 18,2; 18,3 (<u>CH</u> ₂); 18,3; 18,6; 19,0; 25,0 (<u>CH</u> ₂ -); 25,2; 29,4; 29,7; 30,3 (-CH-); 31,4; 31,8; 36,0 (-N-CH ₂); 35,0 (-CH ₂ -Ph); 59,6; 60,5; 62,6 (-N-CH-); 74,8; 75,2 (-O-CH-); 126,6; 128,4; 129,1 (arom.-CH); 137,7 (arom.-C); 169,1; 169,2; 169,7; (<u>CO</u> -N-); 169,3; 170,3; 170,4 (<u>CO</u> -O-)
5	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	10,3; 10,6; 11,4; 15,3; 15,8; 16,0; 16,7; 16,8; 18,0; 18,4; (-CH ₂); 24,4; 24,9; 25,0 (-CH-); 29,9; 32,3; 34,1; 34,7 (-CH-); 31,2; 31,6; 35,6 (N-CH ₂); 59,5; 60,5; 65,1 (N-CH); 66,1; 67,5; 74,0 (O-CH-); 169,0; 169,1; (CO-N); 169,8; 170,1; 170,6 (-CO-O)
6	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	10,6; 10,9; 15,7; 16,2; 16,5; 17,0; 21,8; 22,9; (<u>CH</u> ₂); 24,4; 37,1 (<u>CH</u> ₂ -); 24,8; 33,3; 34,4; (<u>CH</u> -); 31,0; 32,7; 33,0; (-N-CH ₂); 57,0; 60,0; 62,0; (-N-CH-); 66,1; 66,6; 67,4; (-O-CH-); 168,9; 169,3; 169,5; (<u>CO</u> -N-); 170,0; 170,5 (<u>CO</u> -O)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten ^{a)}
7	-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	10,6; 10,7; 13,5; 15,4; 15,9; 16,0; 16,8; 17,1 (-CH ₃); 24,4; 24,5 (-CH ₂ -); 30,9; 31,5 (-CH-); 32,8; 33,9; 34,2 (-N-CH ₃); 56,2; 59,9; 60,5 (-N-CH-); 66,0 66,3 67,7 (-O-CH-); 168,7 169,7; 170,1 (-CO-N-); 169,0; 170,0; 170,4 (-CO-O-)
8	-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-H	-Me	499 (M ⁺ , 100); 428 (38); 312 (28); 213 (62); 182 (73); 140 (49)
9	-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-Me	-Me	31,8; 33,8; 34,6 (-N-CH ₃); 168,1; 168,7; 169,9 (-CO-N-); 170,0; 170,4; 170,5; (-CO-O-); 513 (M ⁺ , 42); 440 (22); 255 (29); 213 (60); 182 (75); 141 (82); 58 (100)
10	-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ CH ₂ -Me	-Me	30,1; 33,9; 34,8 (-N-CH ₃); 168,6; 168,7; 169,9 (-CO-N-); 170,0; 170,3; 170,4 (-CO-O-); 541 (M ⁺ , 87); 468 (41); 354 (18); 255 (42); 213 (41); 182 (100); 141 (90)
11	-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMe ₂	-Me	30,9; 31,2; 33,9 (-N-CH ₃); 168,5; 168,6; 169,7 (-CO-N-); 169,9; 170,1; 170,4 (-CO-O-); 541 (M ⁺ , 81); 468 (39); 255 (49); 213 (36); 182 (100); 141 (68)
12	-Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CH ₂ -CHMe ₂	-Me	29,9; 33,9; 34,9 (-N-CH ₃); 168,4; 168,7; 169,9 (-CO-N-); 170,0; 170,3; 170,5 (-CO-O-); 555 (M ⁺ , 45); 499 (49); 428 (12); 255 (40); 182 (100); 141 (42)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten ^{a)}
13	-CHMeCH ₂ Me	-Bn	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Bn	16,7; 16,1; 11,1; 15,7; 11,7; 15,5; 10,8 (-CH ₃); 35,0; 33,7; 34,0 (-CH-); 31,9; 31,5; 32,5 (-N-CH ₃); 24,7; 24,6; 24,1 (-CH ₂ -); 37,5; 37,3 (-CH ₂ -Ph); 64,5; 60,8; 60,5 (-N-CH-); 66,9; 70,0; 70,1 (-O-CH-); 135,6; 135,5; 129,8; 129,7; 128,5; 128,4; 126,9; 126,8 (arom-CH); 169,1; 168,4; 168,3 (-CO-N-); 170,4; 170,1; 169,6 (-CO-O-)
14	-(CH ₂) ₃ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	17,0; 16,6; 16,2; 15,7; 15,6; 13,8; 10,8; 10,6 (-CH ₃); 31,0; 32,4 (-CH-); 33,2; 33,5; 34,3 (-N-CH ₃); 28,2; 28,1; 24,7; 24,4; 22,3 (-CH ₂ -); 61,6; 60,1; 59,2 (-N-CH-); 67,4; 66,4; 66,1 (-O-CH-); 170,1; 169,5; 169,0 (-CO-N-); 170,8; 170,3; 169,3 (-CO-O-)
15	-Chm	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	17,0; 16,5; 16,3; 15,7; 10,9; 10,6 (-CH ₃); 34,2; 33,3; 32,6 (-CH-); 32,9; 32,6; 31,1 (-N-CH ₃); 35,8; 26,8; 26,6; 26,2; 24,7; 24,4 (-CH ₂ -); 61,9; 60,2; 56,2 (-N-CH-); 67,3; 66,6; 66,2 (-O-CH-); 170,0; 169,5; 168,9 (-CO-N-); 170,7; 170,0; 169,4 (-CO-O-)
16	-Bn	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	17,3; 16,8; 16,2; 15,6; 15,3; 10,6 (-CH ₃); 36,0; 34,2; (-CH-); 32,5; 31,3; 31,1 (-N-CH ₃); 34,8; 24,6; 24,4(-CH ₂ -); 60,2; 60,0; 63,4 (-N-CH-); 67,9; 66,3; 65,7 (-O-CH-); 169,6; 169,0 (-CO-N-); 170,2; 169,8; 169,7 (-CO-O-)
17	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	20,1; 18,5; 16,5(-CH ₃); 27,8 (3x -CH-); 32,9 (3x -N-CH ₃); 63,1 (3x -N-CH-); 66,3 (3x -O-CH-); 169,8 (3x -CO-N-); 169,2 (3x -CO-O-)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten ^{a)}
18	-(CH ₂) ₇ -Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	17,0; 16,6; 16,2; 15,8; 15,6; 13,8; 10,8; 10,6; (-CH ₃); 32,3; 31,0 (-CH-); 34,2; 33,5; 33,2 (-N-CH ₃); 30,5; 24,7; 24,5; 19,4 (-CH ₂ -); 61,6; 60,1; 59,0 (-N-CH-); 67,5; 66,4; 66,2 (-O-CH-); 170,1; 169,6; 169,0 (-CO- N-)170,3; 170,0; 169,3, (-CO- O-)
19	-CH ₂ CHMe ₂	-Bn	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Bn	23,0; 22,9; 21,7; 16,3 (-CH ₃); 24,9; 24,5; 24,4 (-CH-); 33,1; 31,4; 30,1 (-N-CH ₃); 37,5; 37,4; 37,2; 36,7 (-CH ₂ -); 37,5 (2x -CH ₂ -Ph); 56,8; 54,6; 54,4 (-N-CH-); 70,3; 67,2 (-O-CH-); 135,6; 129,6; 128,4; 126,8 (arom.- CH); 169,5; 168,8 (-CO-N-); 170,6; 170,4; 170,3 (-CO-O-)
20	-CH ₂ CHMe ₂	-Chm	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	24,9; 22,9; 22,7; 21,8; 16,9; 16,6 (-CH ₃); 33,8; 25,0; 24,9 (-CH-); 32,3; 32,1; 31,7 (-N-CH ₃); 38,2; 37,5; 37,2; 33,6; 32,6; 26,3; 26,1; 26,0 (- CH ₂ -); 56,1; 55,7; 55,4; (-N-CH-); 68,3; 67,2; 66,9 (-O-CH-);170,6; 169,5; 169,4 (-CO-N-); 170,5; 169,4 (-CO-O-)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten ^{a)}
21	-H	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	15,8; 16,5; 17,6 (-Me); 10,2; 15,3; 24,1; 24,7; 30,1; 30,2 (-sBu); 49,7; 59,4; 59,6; 67,8; 66,9; 71,7 (- CH); 32,8; 33,5; 36,2 (-N- Me); 170,9; 170,0 (-CO-O-); 168,3; 169,5; 169,9 (-CO-N-); 541 (M ⁺ , 77); 468 (34); 296 (15); 182 (100)
22	-CHMe ₂	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	18,7; 20,3; 27,9 (-iPr); 15,9; 16,4 (-Me); 10,9; 16,7; 24,7; 24,8; 33,6; 34,0 (-sBu); 63,7; 66,7; 61,5; 66,3; 61,6; 66,2; (-CH); 32,4; 32,5; 33,5 (N-Me); 169,3; 169,8; 170,0 (-CO- O-); 169,3; 169,4; 170,0 (-CO-N-); 583 (M ⁺ , 33); 510 (25); 381 (1); 296 (16); 182 (100)
23	-(CH ₂) ₃ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ Me	-Me	-(CH ₂) ₃ Me	-Me	13,8; 22,3; 28,0 (-nBu); 15,6; 16,5 (-Me); 57,6; 66,9 (-CH); 32,2 (N-Me); 170,2 (-CO-O-); 169,3 (-CO-N-); 597 (M ⁺ , 25); 524 (13); 296 (12); 182 (70); 100 (68)
24	-(CH ₂) ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ Me	-Me	-(CH ₂) ₂ Me	-Me	13,7; 19,1; 26,8; 30,5; (-nBu); 16,5 (-Me); 57,3; 66,9 (-CH); 32,1 (N-Me); 170,2 (-CO-O-); 169,3 (-CO-N-); 555 (M ⁺ , 30); 482 (10); 268 (13); 168 (75); 86 (67)
25	-Me	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	21,8; 22,1; 22,7; 22,9; 24,8; 24,9; 36,7; 37,8 (-iBu); 13,6; 16,5; 17,0 (-Me); 55,5; 66,6; 54,9; 67,1; 54,7; 67,4 (-CH); 31,1; 31,3; 33,4 (N-Me); 170,4; 170,5 (-CO-O-); 169,1; 169,5; 168,9 (-CO- N-); 555 (M ⁺ , 37); 483 (15); 255 (33); 182 (100); 100 (68)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten a)
26	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me	16,0; 17,1; 13,4; 16,3; 13,8; 16,2 (-Me); 54,0; 68,7; 53,9; 67,8; 50,9; 66,3 (-CH); 29,4; 29,8; 30,5 (-N-Me); 170,9; 171,8; 172,3 (-CO-O-); 168,2; 170,3 (-CO-N-); 471 (M+, 24); 398 (16); 212 (5); 140 (48); 58 (100)
27	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-Me	-Me	17,1; 16,3 16,2; 13,5 (-Me); 22,2; 22,6; 24,9; 37,9 (-iBu); 10,5; 15,4; 24,9; 33,6 (-sBu); 57,5; 66,2; 59,6; 67,2; 53,2; 67,2; 30,5; 31,8; 33,6 (-N-Me); 170,0; 170,5; 170,6 (-CO-O-); 168,4; 169,0; 169,7 (-CO-N-); 555 (M+, 28); 483 (17); 255 (40); 182 (100); 100 (62)
28	-Me	-Me	-CHMe ₂	-Me	-CHMe ₂	-Me	18,3; 20,0; 18,4 (-Me); 16,3; 17,0; 26,9 13,4; 15,9; 28,4 (-iPr); 62,3; 67,6; 61,0; 66,3; 55,9; 66,0 (-CH); 33,8; 31,9; 30,9 (-N-Me); 169,9; 170,0; 170,4 (-CO-O-); 168,6; 169,0; 169,7 (-CO-N-); 527 (M+, 51); 454 (32); 353 (11); 240 (22); 168 (100); 86 (65)
29	-CH ₂ CHMe ₂	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me	13,5; 13,9; 24,7; 24,8; 36,4; 37,4 (-iBu); 22,8; 22,9; 16,1; 16,2; 22,0; 22,3; 16,1; 16,3; 16,4; 17,0 (-Me); 54,3; 55,1; 67,8; 68,8; 53,9; 54,1; 67,2; 67,3; 53,5; 53,6; 66,6; 66,7 (-CH); 30,8; 32,0; 29,9; 30,5; 29,6; 33,0 (-N-Me); 170,4; 170,5; 171,0; 172,3 (-CO-O-); 168,2; 168,7; 169,4; 168,6; 169,0; 170,1 (-CO-N-); 513 (M+, 44); 440 (28); 255 (18); 182 (71); 100 (42)

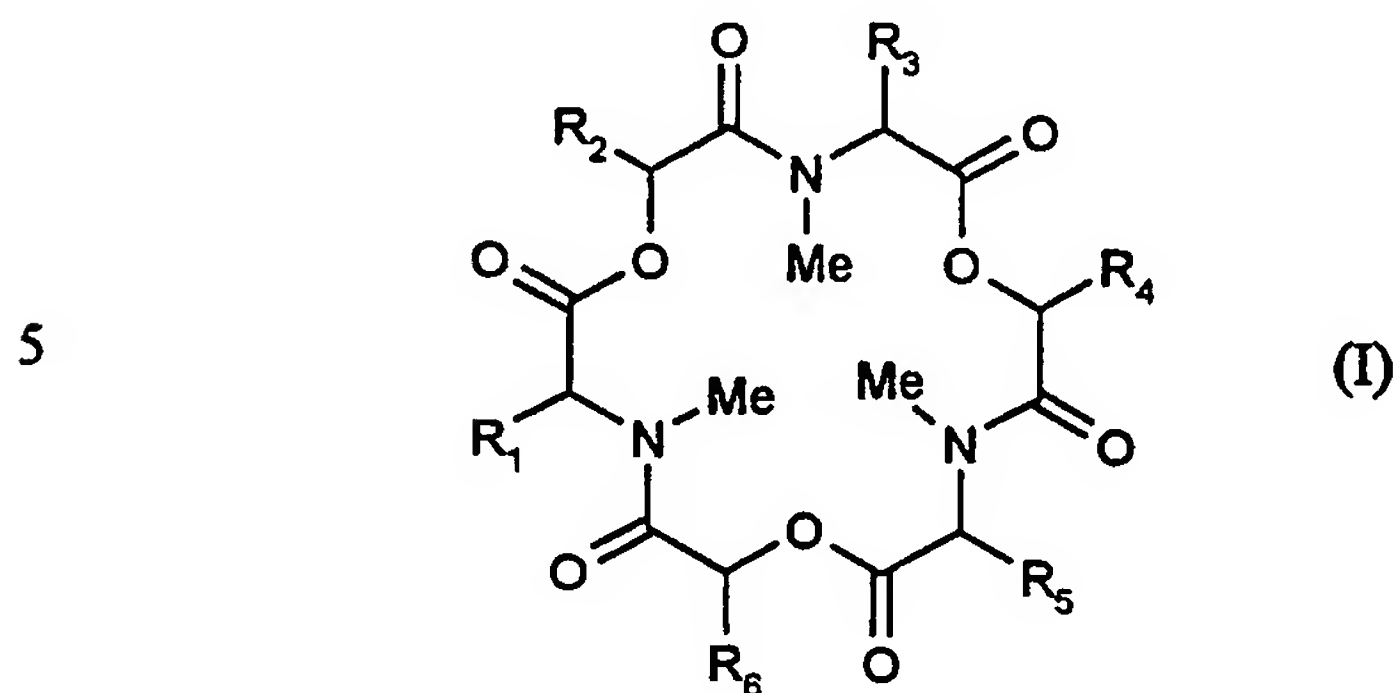
Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten a)
30	-CHMeCH ₂ Me	-Bn	-Me	-Me	-Me	-Me	10,7; 15,4; 23,8; 31,7 (-sBu); 37,7; 127,2; 128,4; 129,3; 135,3 (-Bn); 13,7; 16,0; 16,3 (-Me); 59,9; 71,2; 53,7; 68,7; 68,7; 54,0; 67,6 (-CH) 29,7; 30,1; 29,8 (-N-Me); 169,3; 170,9; 171,5 (-CO-O-); 168,2; 168,9; 171,2 (-CO-N-); 589 (M ⁺ , 26); 516 (8); 289 (11); 216 (33); 58 (100)
31	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-Me	-Me	-Me	-Me	15,4; 23,8; 31,7 (-sBu); 18,1; 29,8 (-iPr); 14,0; 16,3; 16,0 (-Me); 60,0; 75,1; 53,7; 68,7; 53,9; 67,6; (-CH) 29,8; 30,0; 30,9 (-N-Me); 169,7; 170,9; 171,7 (-CO-O-); 168,3; 168,8; 171,5 (-CO-N-); 541 (M ⁺ , 31); 468 (17); 325 (5); 140 (35); 58 (100)
32	-CHMeCH ₂ Me	-CHMe ₂	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-Me	-Me	10,6; 10,9; 16,0; 16,3; 24,0; 26,9; 31,9; 33,3 (-sBu); 15,6; 16,0; 29,9 (-iPr); 18,5; 16,4; 17,8 (-Me); 62,5; 75,4; 60,1; 69,4; 54,0; 67,6; (-CH) 31,8; 30,3; 29,9 (-N-Me); 171,0; 171,7; 172,5 (-CO-O-); 168,3; 168,9; 169,8 (-CO-N-); 583 (M ⁺ , 40); 510 (31); 324 (15); 210 (100); 100 (80)
33	-Me	-H	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	10,1; 10,9; 15,0; 16,1; 26,1; 24,2; 33,6; 34,0 (-sBu); 13,6; 17,7; 15,7 (-Me); 51,8; 61,7; 69,2; 65,4; 58,9; 66,8; (-CH) 31,0; 37,6; 29,9 (-N-Me); 169,2; 170,0; 170,8 (-CO-O-); 166,8; 168,2; 170,4 (-CO-N-); 541 (M ⁺ , 35); 468 (18); 241 (25); 182 (100); 100 (46)

Bsp. Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Physikalische Daten a)
34	-CHMe ₂	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me	499 (M ⁺ , 50); 426 (38); 325 (4); 240 (51); 168 (77); 86 (40)
35	-CHMeCH ₂ Me	-H	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	10,1; 10,9; 15,0; 16,6; 17,0; 24,4; 25,0; 33,4; 33,8 (-sBu); 17,5; 16,3 (-Me); 60,7; 61,7; 68,5; 65,4; 59,1; 66,5 (-CH) 32,4; 37,3; 30,3 (-N-Me); 169,3; 169,7; 170,1 (-CO-O-); 166,7; 168,9; 170,4 (-CO-N-); 583 (M ⁺ , 28); 510 (5); 296 (21); 182 (81); 100 (100)
36	-CHMeCH ₂ Me	-(CH ₂) ₃ Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	-CHMeCH ₂ Me	-Me	10,5; 10,8; 15,6; 16,1; 16,2; 24,6; 24,7; 24,9; 33,3; 33,7; 34,3 (-sBu); 11,1; 22,3; 27,2; 30,7 (nBu); 16,6; 16,3 (-Me); 63,1; 69,4; 60,5; 66,5; 61,7; 66,8 (-CH) 33,8; 31,7; 32,6 (-N-Me); 169,9; 170,0; 170,2 (-CO-O-); 169,1; 169,2 (-CO-N-); 639 (M ⁺ , 14); 566 (3); 423 (2); 296 (14); 182 (49); 100 (100)

a) ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, δ) [in ppm]; FAB-MS bzw. EI-MS m/Z (%)

Patentansprüche

1. Verwendung von cyclischen Depsipeptiden bestehend aus Aminosäuren und Hydroxycarbonsäuren als Ringbausteinen und 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 , R^3 und R^5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Arylalkyl oder Heteroarylalkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, stehen,

- 10 R^2 , R^4 und R^6 unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl oder Heteroarylalkyl stehen, die gegebenenfalls substituiert sein können,

sowie deren optische Isomere oder Racemate,

als Mittel zur Bekämpfung parasitärer Protozoen und insbesondere Coccidien.

- 15 2. Mittel gegen parasitäre Protozoen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Depsipeptid der Formel (I) gemäß Anspruch 1.

3. Verfahren zur Bekämpfung von parasitären Protozoen, dadurch gekennzeichnet, daß man Depsipeptide der Formel (I) gemäß Anspruch 1 auf diese und/oder ihren Lebensraum einwirken läßt.
- 5 4. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gegen parasitäre Protozoen, dadurch gekennzeichnet, daß man Depsipeptide der Formel (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.
5. Verwendung von Depsipeptiden der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Mitteln gegen parasitäre Protozoen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter mal Application No

PCT/EP 95/01188

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/15

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,93 25543 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 23 December 1993 cited in the application see page 1, line 13 - page 2, line 26 see page 40, line 11 - page 48, line 8 -----	1-5



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 1995

Date of mailing of the international search report

28.08.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/01188

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1, 3
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although Claims 1 and 3 are directed to a method for treatment of the human or animal body (insofar as they relate to *in vivo* treatment), the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

information on patent family members

PCT/EP 95/01188

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01188

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K38/15

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO,A,93 25543 (BAYER AKTIENGESellschaft) 23. Dezember 1993 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Zeile 13 - Seite 2, Zeile 26 siehe Seite 40, Zeile 11 - Seite 48, Zeile 8 -----	1-5



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juli 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28.08.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01188

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 1, 3
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl die Ansprüche 1 und 3 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (insofern als es sich über eine "in vivo" Behandlung handelt) wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/01188

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9325543	23-12-93	DE-A- 4317458	16-12-93
		AU-B- 4323693	04-01-94
		EP-A- 0644883	29-03-95
